

Jerzy Kopeć, Władysław Sułowicz

Katedra i Klinika Nefrologii Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego

# Leczenie nerkozastępcze w nefropatii cukrzycowej

## Renal replacement therapy for diabetic nephropathy

Nefropatia cukrzycowa to jedno z najpoważniejszych powikłań cukrzycy. Stadium zaawansowanej nefropatii pojawia się typowo po około 20–25 latach choroby. W tej późnej fazie choroby do zaburzeń biochemicznych mogą się dołączyć objawy kliniczne charakteryzujące stan mocznicy. Chorzy w zaawansowanym stadium nefropatii wymagają kompleksowego leczenia diabetologiczno-nefrologicznego. Leczenie zachowawcze może jedynie nieco opóźnić moment rozpoczęcia leczenia zabiegowego. Postępowanie zachowawcze w zaawansowanej nefropatii cukrzycowej obejmuje niskobiałkową dietę, optymalizację glikemii, leczenie hipotensyjne, przeciwdziałanie hiperkaliemii oraz eliminację czynników zaostrzających niewydolność nerek i prowadzących do tak zwanej odwracalnej mocznicy. Mocznica pojawiająca się u chorego z zaawansowaną nefropatią cukrzycową nie zawsze świadczy o całkowitej destrukcji mięszu nerkowego. Pozanerkowe czynniki mogą bowiem wywołać czynnościowe i odwracalne upośledzenie funkcji nerek. Należy o nich pamiętać i chronić chorego przed ich powstawaniem lub gdy zaistnieją, sprawnie je likwidować. Najistotniejsze spośród nich zaburzenia wodno-elektrolitowe wiążą się z odwodnieniem, hiponatremią, utratą krwi i niewydolnością krążenia. Nałożenie się ostrego stanu zapalnego układu moczowego na nefropatię cukrzycową, całkowita lub częściowa nie-

drożność dróg moczowych, infekcje i stany gorączkowe zwiększające katabolizm tkankowy mogą również doprowadzić do pełnoobjawowej, lecz odwracalnej mocznicy [1].

Ryzyko rozwoju nefropatii występuje u chorych na cukrzycę typu 1 i typu 2, ale u chorych na cukrzycę typu 2 rzadziej dochodzi do zaawansowanej fazy tego schorzenia, prawdopodobnie wskutek znacznej wśród nich śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych. Niemniej jednak, większa liczebność chorych na cukrzycę typu 2 w populacji przekłada się na dominujący ich udział (ok. 80%) w grupie z zaawansowaną nefropatią cukrzycową [2].

Rozpoczęcie leczenia nerkozastępczego zaleca się u chorego z nefropatią cukrzycową wcześniej niż w innych nefropatiach. Klirens kreatyniny 15 ml/min i jej stężenie 450–500  $\mu\text{mol/l}$  to parametry biochemiczne, które poza stanem klinicznym stanowią wskazanie do rozpoczęcia dializoterapii. Takie postępowanie jest uzasadniane pojawieniem się objawów mocznicowych w nefropatii cukrzycowej przy niższych stężeniach mocznika i kreatyniny, nasilaniem się neuropatii, utrudnioną kontrolą glikemii przy nałożonych restrykcjach białkowych i narastającą opornością nadciśnienia tętniczego na stosowane leczenie farmakologiczne [1].

U chorego z nefropatią cukrzycową, poprawnie i planowo prowadzonego, w chwili rozpoczęcia leczenia nerkozastępczego nie powinny występować zaburzenia kliniczne w postaci zapalenia osierdzia, obrzęku płuc, encefalopatii nadciśnieniowej i innych objawów mocznicy. W tym celu należy dokonać wyboru metody leczenia nerkozastępczego i rozpocząć przygotowania do niej już przy wartościach klirensu kreatyniny 20 ml/min. Wybór tej metody wymaga kompleksowej oceny uwzględniającej stan kliniczny chorego, sytuację rodzinną i warunki socjalno-bytowe.

Adres do korespondencji: Dr med. Jerzy Kopeć  
Katedra i Klinika Nefrologii  
Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego  
ul. Kopernika 15 C, 31–501 Kraków  
tel.: (0 12) 424 83 40, faks: (0 12) 422 63 05

Diabetologia Praktyczna 2003, tom 4, nr 1, 21–25

Copyright © 2003 Via Medica

Nadesłano: 6.11.02

Przyjęto do druku: 31.12.02

Hemodializa jest obecnie najczęściej stosowaną metodą leczenia chorych z terminalną niewydolnością nerek w przebiegu nefropatii cukrzycowej. W 2000 roku w Stanach Zjednoczonych około 75% chorych z zaawansowaną nefropatią cukrzycową leczono powtarzanymi hemodializami, w Polsce blisko 80% [2, 3]. Krótki czas zabiegu z efektywną eliminacją toksyn i kontrolą stanu nawodnienia należy do zalet leczenia hemodializami. Zabiegi te stwarzają możliwość częstego kontaktu i kontroli stanu chorego, nie wiążą się z utratą białka, a stosowana heparynizacja zmniejsza ryzyko amputacji. Wytworzenie zadowalającego dostępu naczyniowego u chorego z nefropatią cukrzycową jest jednak nierzadko problemem technicznym stanowiącym wyzwanie dla chirurga naczyniowego.

Zmiany miażdżycowe w naczyniach tętniczych, potęgowane przez kalcyfikacje wynikające z zaburzeń gospodarki wapniowo-fosforanowej, oraz zwiększona podatność infekcyjna stanowią przyczynę niepowodzeń przy pierwszej próbie założenia przetoki tętniczo-żylną u około 30% chorych. U części pacjentów dostęp naczyniowy jest wytwarzany za pomocą naczynia ze sztucznego tworzywa — polytetrafluoroetyleny. Po 3 latach od zabiegu funkcjonuje około 80% przetok tętniczo-żylnych wykonanych na naczyniach pacjenta i tylko 50% ze sztucznego tworzywa. Niesprawność przetoki tętniczo-żylną jest najczęstszą przyczyną hospitalizacji chorych z nefropatią cukrzycową leczonych przewlekłe hemodializami [2].

Zabiegi hemodializy zwykle wykonuje się 3 razy w tygodniu przez 4–5 godzin, z przepływem krwi przez dializator około 250–300 ml/min. U chorych na cukrzycę często dochodzi do spadków ciśnienia tętniczego w trakcie hemodializy; sprzyja im ultrafiltracja i konieczność usunięcia kilku litrów płynu w czasie zabiegu. Hipotonia śróddializacyjna u hemodializowanych chorych na cukrzycę wynika z nieadekwatnej reakcji układu naczyniowego na zjawisko hipowolemii i może prowadzić do pojawiania się dolegliwości wieńcowych i objawów niedokrwienia CSN. Uzyskanie zadowalającej kontroli glikemii jest trudne, lecz istotne. Często nie docenia się wpływu glikemii na przeżycie chorego na cukrzycę leczonego nerkozastępczo. Zwiększone ryzyko hipoglikemii u chorego hemodializowanego z nefropatią cukrzycową wiąże się z utratą glukozy do płynu dializacyjnego i zmniejszeniem katabolizmu nerkowego insuliny. Hipoglikemii sprzyjają zaburzenia wchłaniania związane z gastroparezą. Stosowanie płynu dializacyjnego z dodatkiem glukozy zapobiega hipoglikemii, lecz ułatwia jego kontaminację bakteryjną. Kon-

trobowanie glikemii w czasie hemodializy umożliwia optymalne modyfikowanie insulinoterapii [1, 2, 4].

Dializa otrzewnowa jest metodą leczenia nerkozastępczego obejmującą w Stanach Zjednoczonych około 8% chorych z nefropatią cukrzycową, w Polsce około 19%, a w Meksyku około 90% populacji dializowanych chorych na cukrzycę. Główną metodą z wyboru w leczeniu nerkozastępczym późnej nefropatii cukrzycowej przy braku przeciwwskazań jest ciągła ambulatoryjna dializa otrzewnowa (CADO). Metoda ta zapewnia chorym leczenie w warunkach domowych i znaczną niezależność od oddziału dializ. Wolna i stopniowa ultrafiltracja chroni chorego przed hipotonią i incydentami niedokrwinnymi. Pacjent zakwalifikowany do leczenia metodą CADO musi jednak wykazać zdecydowanie i motywację, aby poddać się zabiegowi implantacji cewnika do jamy otrzewnej, a następnie kilkutygodniowemu szkoleniu umożliwiającemu samodzielne prowadzenie zabiegu. Modyfikacją tej metody jest zastosowanie urządzeń nazywanych cyklerami do dodatkowej wymiany płynu w czasie snu, czyli CCDO (ciągła cykliczna dializa otrzewnowa). Metody CADO i CCDO są preferowanym sposobem leczenia nerkozastępczego w nefropatii cukrzycowej chorych z niestabilnym układem sercowo-naczyniowym i brakiem dostępu naczyniowego do hemodializ. U tych chorych szczególnie istotne są wolna ultrafiltracja i mniejsze ryzyko hipotonii. W czasie dializy otrzewnowej nie dochodzi do uwalniania cytokin w wyniku kontaktu krwi z błonami dializacyjnymi, jak ma to miejsce w trakcie hemodializy [1–3].

Metoda CADO zapewnia choremu większy komfort żywienia oraz mniejsze rygory dietetyczne i płynowe. W porównaniu z hemodializą ułatwia profilaktykę hiperkaliemii i zapewnia dłuższe utrzymanie resztkowej diurezy. Stały dostęp do jamy otrzewnej umożliwia dootrzewnowe podawanie insuliny. Wchłanianie insuliny przez otrzewną do krążenia wrotnego czyni jej podaż bardziej fizjologiczną. Podstawowa dawka insuliny przy podawaniu dootrzewnowym jest zwykle 2-krotnie większa od dawki podskórnej stosowanej przed dializą. Aby uzyskać optymalny profil insulinemii, celowe jest dostrzykiwanie insuliny podskórnie przed posiłkami. Zwiększenie dawki insuliny wynika z jej wiązania na ścianach worków z płynem dializacyjnym, wolnego wchłaniania i utraty insuliny z dializatem lub rozkładu insuliny w jamie otrzewnej. Zapotrzebowanie na insulinę wzrasta przy dializacyjnym zapaleniu otrzewnej. U chorych otrzymujących insulinę podskórnie jej dodatek do jamy otrzewnej wynosi 2–6 j./2 l płynu dia-

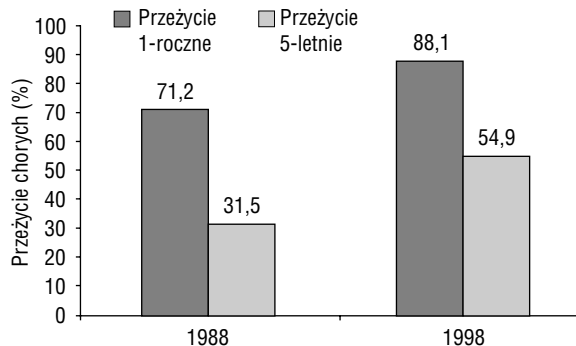
lizacyjnego w zależności od stężenia w nim glukozy. Wymiany worków z dodaną insuliną powinno się wykonywać około 30 minut przed posiłkiem [1].

Przeciwwskazaniem do leczenia metodą CADO jest brak motywacji do samodzielnego prowadzenia dializy i zaawansowane zmiany otępienne. Chorych z przepukliną, przebytymi zabiegami w rejonie jamy brzusznej, zapalnymi chorobami jelit, upośledzeniem wzroku, niedostateczną sprawnością manualną i niską higieną osobistą nie powinno się kwalifikować do tej metody leczenia. Najpoważniejszym powikłaniem jest zapalenie otrzewnej, najczęściej bakteryjne. Ryzyko wystąpienia tego powikłania u dializowanych chorych na cukrzycę jest podobne jak u dializowanych z innych przyczyn, lecz czas leczenia jest dłuższy. Chorzy na cukrzycę leczeni metodą CADO są 2-krotnie częściej hospitalizowani niż chorzy leczeni metodą CADO z powodu innych nefropatii — 50% tych hospitalizacji jest spowodowanych zapaleniem otrzewnej. Odpowiednio dobrane antybiotyki pozwalają na skuteczne zwalczanie tego powikłania [2].

Ponad 20% przyczyn rezygnacji z leczenia dializą otrzewnową stanowią inne powikłania infekcyjne związane z cewnikiem, na przykład zakażenia jego ujścia, infekcje tunelu i mankietu wewnętrznego.

U części chorych w trakcie leczenia metodą CADO dochodzi do niedożywienia. Sprzyja temu zmniejszony apetyt wynikający z wchłaniania glukozy z płynu dializacyjnego i zwiększonego ciśnienia śródbrzusznego wywołujących uczucie sytości. Istotna jest utrata białka z płynem dializacyjnym przeciętnie 10 g na dobę oraz aminokwasów 2–4 g na dobę. W związku z tym dieta chorego leczonego metodą CADO powinna dostarczać 1,5 g białka/kg m.c. w celu utrzymania wyrównanego bilansu białkowego [1, 2].

Przeszczep nerki uważa się za leczenie z wyboru w zaawansowanej nefropatii cukrzycowej. Transplantacja stwarza możliwość efektywnej rehabilitacji chorego, lepszej jakości życia i sprzyja stabilizacji lub regresji retinopatii i neuropatii. Wyniki wielu badań wskazują na dłuższe przeżycie chorych na cukrzycę po przeszczepie nerki niż chorych z nefropatią cukrzycową leczonych dializami (do przeszczepu nerki kwalifikuje się chorych w dobrym stanie ogólnym, co może rzutować na powyższe porównania). Czas przeżycia chorych z nefropatią cukrzycową po przeszczepie nerki ulega systematycznemu wydłużeniu. W 1988 roku w Stanach Zjednoczonych 1-letnie i 5-letnie przeżycie chorych z nefropatią cukrzycową po przeszczepie nerki wynosiło 71,2% i 31,5%. W 1998 roku średni czas przeżycia takich chorych uległ wydłużeniu odpowiednio do 88,1% i 54,9% [2] (ryc. 1).



Rycina 1. Czas przeżycia chorych z nefropatią cukrzycową po przeszczepieniu nerki

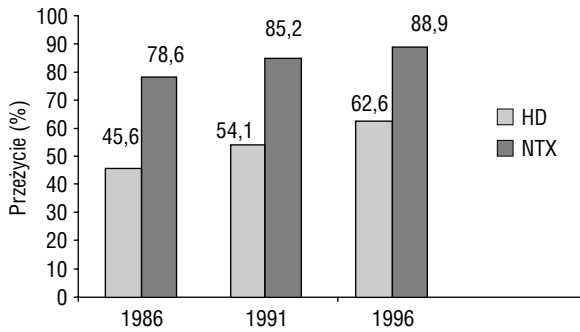
Stopniowa poprawa rezultatów przeszczepiania nerek chorym z nefropatią cukrzycową wynika z udoskonalenia metod leczenia cukrzycy, eliminowania jej powikłań i optymalizacji leczenia immunosupresyjnego, w tym zmniejszenia dawek steroidów. W miarę możliwości transplantację powinno się przeprowadzać przed rozpoczęciem dializ, szczególnie przy pozyskiwaniu nerki od żywego dawcy. Niestety, jedynie niewielki odsetek dializowanych z nefropatią cukrzycową spełnia kryteria kwalifikacyjne do przeszczepu nerki. Nieobecność zaawansowanych zmian naczyniowych, brak ognisk zakażenia, zadowalający stan kardiologiczny i gastrologiczny to najważniejsze z nich.

Kontrola diabetologiczna jest istotna w czasie i po przeszczepieniu nerki z powodu steroidoterapii zwiększającej zapotrzebowanie na insulinę. Zmiany histologiczne typowe dla nefropatii cukrzycowej pojawiają się w przeszczepionej nerce przeciętnie po 2 latach w postaci początkowej proliferacji *mezangium* i zgrubienia błon podstawnych kapilar kłębkowych.

Równoczesny przeszczep nerki i trzustki uwalnia chorego od uciążliwej insulino- i dializoterapii, a ponadto często zwalnia postęp mikroangiopatii i makroangiopatii oraz powoduje regresję retinopatii i neuropatii.

Do 1998 roku łącznie wykonano na świecie blisko 8900 przeszczepów nerki i trzustki. W Polsce do końca 1999 roku przeszczepiono równocześnie trzustkę i nerkę u 47 chorych. W 2000 roku wykonano w Polsce 14 takich zabiegów, w 2001 roku — 38 [5, 6].

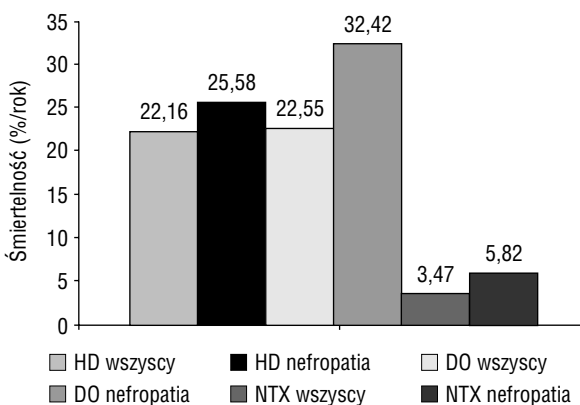
Dializowani z nefropatią cukrzycową są narażeni na różne powikłania. Ich śmiertelność jest wyższa niż u chorych dializowanych z innych przyczyn. Początkowo przeżycie chorych z nefropatią cukrzycową leczonych nerkozastępczo było krótkie. W 1986 roku w Stanach Zjednoczonych jedynie około 46% dializowanych chorych na cukrzycę przeżywało 2 lata, podczas gdy w 1996 roku odsetek ten wzrósł do



**Rycina 2.** Dwuletnie przeżycie chorych leczonych nerkozastępczo z powodu nefropatii cukrzycowej; HD — hemodializa, NTX — przeszczep nerki

62,6% (ryc. 2). U chorych powyżej 60 roku życia rokowanie jest gorsze, a czas życia krótszy. Według danych amerykańskich w 1998 roku śmiertelność wśród hemodializowanych z nefropatią cukrzycową była bliska 26% (wśród dializowanych metodą CADO i CCDO wynosiła ok. 32,5%, a po przeszczepie nerki — 5,8% [2], ryc. 3). Według innych źródeł śmiertelność wśród tych chorych była podobna (dłuższe przeżycie wykazano natomiast w grupie chorych powyżej 75 rż. leczonych metodą CADO) [4]. W Polsce w 2000 roku śmiertelność wyniosła 14,5% wszystkich dializowanych chorych na cukrzycę [3].

Najczęstszą przyczyną śmierci w grupie chorych na cukrzycę dializowanych z powodu nefropatii cukrzycowej są schorzenia układu sercowo-naczyniowego. Zaprzestanie palenia tytoniu, normalizacja ciśnienia tętniczego i gospodarki lipidowej są istotne w hamowaniu postępu zmian naczyniowych. Powikłania infekcyjne i neurologiczne to również częste przyczyny zgonów. Konieczność amputacji kończyn dolnych dotyczy 10–15% tych dializowanych. W ponad 70% przypadków jest ona poprzedzona uraza-



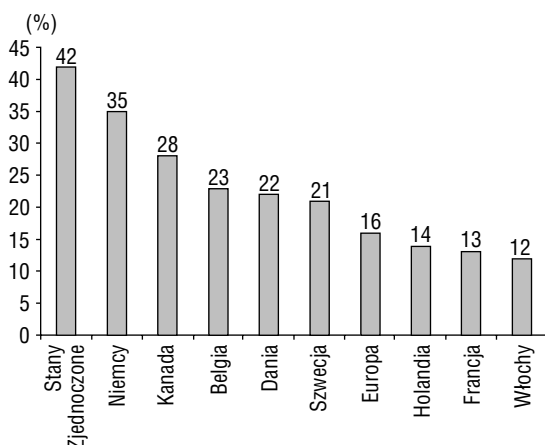
**Rycina 3.** Śmiertelność chorych z nefropatią cukrzycową leczonych nerkozastępczo; HD — hemodializa, DO — dializa otrzewnowa, NTX — przeszczep nerki

mi spowodowanymi źle dobranym obuwiem. Heparynizacja w trakcie hemodializy zmniejsza pogotowie zakrzepowe i ryzyko amputacji. Minimalizacja dawek heparyny, wysokie ułożenie głowy w czasie hemodializy i kontrole okulistyczne mogą uchronić dializowanego chorego na cukrzycę przed postępowaniem retinopatii [1, 2].

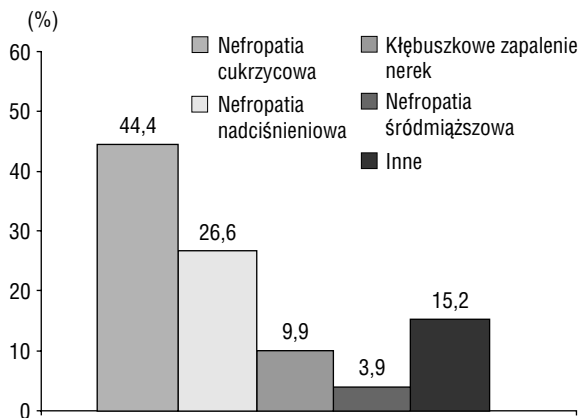
Neuropatia autonomiczna upośledza jakość życia dializowanych z nefropatią cukrzycową. U około 80% chorych powoduje ona nieprawidłowości w układzie krążenia objawiające się utratą zmienności oddechowej rytmu serca, brakiem fizjologicznego spadku ciśnienia tętniczego w czasie snu lub hipotonią. Dyskomfort związany z gastroparezą, zaparciami i biegunkami to efekt neuropatii autonomicznej przewodu pokarmowego [2].

Postępy w leczeniu nerkozastępczym sprawiły, że liczba chorych z nefropatią cukrzycową objętych tym leczeniem stale wzrasta. W Stanach Zjednoczonych, Japonii i krajach europejskich cukrzyca jest główną przyczyną schyłkowej niewydolności nerek (ryc. 4). W Stanach Zjednoczonych liczba chorych z nefropatią cukrzycową wśród rozpoczynających terapię nerkozastępczą zwiększyła się z 27% w 1988 roku do 40,5% w 1998 roku. W 1999 roku w Stanach Zjednoczonych 44% wśród rozpoczynających leczenie nerkozastępcze stanowili chorzy na cukrzycę. W krajach europejskich wskaźniki te są nieco niższe, lecz też wykazują tendencję wzrostową [2] (ryc. 5).

W Polsce systematycznie wzrasta liczba dializowanych z powodu nefropatii cukrzycowej. W 1992 roku dializowano 142 chorych na cukrzycę. W 2000 roku leczono dializami 1304 pacjentów z nefropatią cukrzycową, a w 2001 roku — 1689 chorych, co stanowiło odpowiednio 16% i 17,6% dializowanych, z czego większość (64% i 68%) stanowili chorzy na cukrzycę typu 2. W tych samych latach rozpoczęto leczenie dializami u 523 i 732 chorych na cukrzycę [3, 6] (ryc. 6).



**Rycina 4.** Częstość nefropatii cukrzycowej wśród chorych leczonych nerkozastępczo

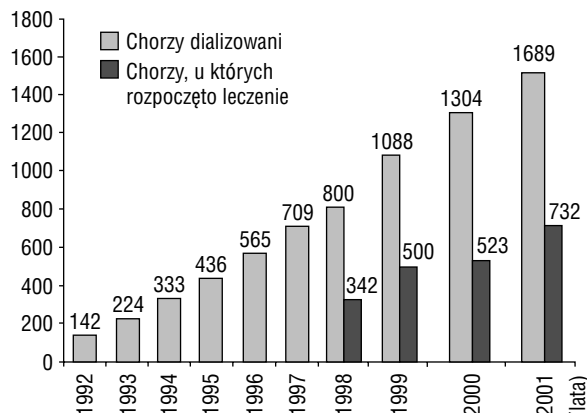


**Rycina 5.** Występowanie nefropatii cukrzycowej w populacji chorych rozpoczynających leczenie nerkozastępcze w Stanach Zjednoczonych

Wzrost liczby chorych leczonych nerkozastępczo jest wynikiem rozwoju dializoterapii w Polsce w ostatniej dekadzie. Umożliwia on wydłużenie życia chorych na cukrzycę i ich rehabilitację, lecz niesie ze sobą konieczność rosnących nakładów finansowych.

#### PIŚMIENICTWO

1. Sułowicz W.: Zaawansowana nefropatia cukrzycowa. W: Sieradzki J. Przewlekłe powikłania cukrzycy. Fundacja Rozwoju Diagnostyki Laboratoryjnej, Kraków 1995, 55–71.



**Rycina 6.** Liczba chorych na cukrzycę leczonych dializami. Opracowano na podstawie raportów o stanie leczenia nerkozastępczego w Polsce [6]

2. Maurer Z.M., Fioretto P., Woredek Y., Friedman E.A.: Diabetic nephropathy. W: Schrier R.W. red. Diseases of the kidney and urinary tract. Lippincott Williams, Wilkins, Philadelphia 2001, 2083–2127.
3. Krajowy koordynator w dziedzinie dializoterapii: Raport o stanie leczenia nerkozastępczego w Polsce — 2000. Wyd. Gdańsk 2001, 21–22.
4. Medical Expert Group: Clinical algorithms on cardiovascular risk factors in renal patients. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2000; 15 (supl. 5): 140.
5. Czerwiński J., Łągiewska B., Antoszkiewicz K., Krawczyk A., Pliszczński J., Wąlaszewski J.: Pobieranie i przeszczepianie nierzędów w Polsce w 2001 roku. *Poltransplant* 2002; 1: 3–8.
6. Puka J., Rutkowski B., Lichodziejewska-Niemierko M. i wsp.: Raport o stanie leczenia nerkozastępczego w Polsce 2001. Wyd. Gdańsk 2002.